AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER CHARITÉ BERLIN
(Leiter: Geheimrat Professor Dr. His)

Über einen Fall von Milzatrophie mit einer Anämie perniziosa-ähnlichen Charakters

nebst Vergleich mit anderen in der deutschen medizinischen Literatur näher dargestellten Fällen von Milzatrophie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

vorgelegt von

Gustav Bigalke
Berlin 1932

Berichterstatter: Prof. Dr. V. Schilling

10. 9. 32.

1932
AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT M. B. H.
LEIPZIG

187

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. v. Bergmann
Referent: Prof. V. Schilling
Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. His

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Diese Arbeit erschien gleichzeitig in „Folia Haematologica", 48. Band, Heft 2
Druck von August Pries in Leipzig

Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité Berlin
(Leiter: Geheimrat Prof. Dr. His).

Über einen Fall von Milzatrophie mit einer Anämie perniziosaähnlichen Charakters

nebst Vergleich mit anderen in der deutschen medizinischen Literatur näher dargestellten Fällen von Milzatrophie.

Von

Gustav Bigalke, Berlin.

Gliederung.

Einleitung: Über die Behandlung der Milzatrophie in der deutschen medizinischen Literatur.

Der Krankheitsfall:

I. Krankheitsverlauf in der Charité.

II. Befunde: Auszug aus dem Krankenblatt. Präparate der Knochenmarkspunktion. Auszug aus dem Sektionsprotokoll. Einige Sektionspräparate.

III. Vervollständigte Vorgeschichte. Bericht der Mutter. Aufzeichnungen aus der Chirurgischen Poliklinik Ziegelstraße. Aufzeichnungen aus der III. Medizinischen Poliklinik.

IV. Beurteilung: Der Krankheitsfall insgesamt. Die Anämie. Die Rolle der Milz: Schlußfolgerung aus dem Vergleich der makroskopischen und mikroskopischen Beschreibung der Milz mit den diesbezüglichen Beschreibungen anderer Fälle aus der Literatur.
Begleiterscheinungen: a) Kernkugelbefund, b) Normoblastenausschwemmung, c) Lymphozytose, d) Leukozytose, e) Eisenausfuhr.
Die verschiedenen Möglichkeiten der Entstehungsursachen der Milzatrophie.

V. Vergleich mit anderen in der Literatur beschriebenen Krankheitsfällen von Milzatrophie.
Der Fall von Schur: a) Kurzer Bericht, b) Schlußfolgerungen.
Der Fall von Schilling: a) Kurzer Bericht, b) Schlußfolgerungen.
Der Fall von Grote: a) Kurzer Bericht, b) Schlußfolgerungen.
Der Fall von Bockhorn: a) Kurzer Bericht, b) Schlußfolgerungen.
Andere in der Literatur kurz erwähnte Fälle.

VI. Schlußsätze.

Während Milzschwellung als ein häufiges Ereignis im Krankheitsgeschehen vielfach durchforscht und in der Literatur behandelt sowie Gegenstand verschiedener Theorien geworden ist, findet man das Gegenteil: Milzschwund als Folge oder in Begleitung von Erkrankungen, im medizinischen Schrifttum nur wenig bearbeitet. Selbst Werke,

deren Ziel eine ausführliche Darstellung der Krankheiten der Milz ist, erwähnen die Erscheinung der Milzatrophie nur beiläufig. Man findet im ganzen in der deutschen medizinischen Literatur nur 4 Fälle von Milzatrophie mit eingehender Schilderung von Krankheitsverlauf wie Würdigung des Krankheitsbildes, und von diesen konnte bei einem Milzatrophie nur vermutet werden.

Mag nun die Spärlichkeit in der Behandlung dieser Erscheinung ihrem verhältnismäßig seltenen Vorkommen oder der Annahme ihrer Nebensächlichkeit zuzuschreiben sein, weil das Fehlen der Milz auf Leben und Entwicklung eines Menschen anscheinend ohne sonderlich nachteilige Folgen ist, so ist doch sicher, daß vollständiges Erfassen der Funktion der Milz und ihrer Bedeutung im Körperhaushalt sowie für Entstehung und Ablauf von Krankheiten ohne gründliche Beachtung der Atrophie nicht möglich ist und die Wissenschaft an dem genauen Studium auch dieser Erscheinung nicht vorübergehen kann.

In der Hoffnung, einen Anstoß zur Ausfüllung der bestehenden Lücke zu geben und vielleicht auch schon Ergänzungen bringen zu können, sei ein Fall von schwerer, perniziosaähnlicher Anämie, der auf der I. Medizinischen Klinik der Charité sub finem zur Behandlung kam und bei dem die Sektion u. a. eine extreme Atrophie der Milz ergab, mitgeteilt und zugleich einer näheren Betrachtung unterzogen.

Der Krankheitsfall.

(Krankheitsverlauf in der Charité.)

Am 20. 1. 1931 wurde die erst 36jährige mittelgroße Patientin unter der Diagnose „Perniziöse Anämie" nach nahezu dreijähriger ambulatorischer und privater Behandlung in die Charité eingeliefert. Für die Diagnose Perniziosa konnten verschiedene Anzeichen geltend gemacht werden. Das Aussehen war hoch anämisch, das Gewicht bei etwa 70 Pfund extrem reduziert; dem entsprach eine große Schwäche und Hinfälligkeit des Körpers. Im rechten Oberbauch fand sich eine deutliche und ziemlich ausgedehnte Resistenz, mit Wahrscheinlichkeit als Leberschwellung zu deuten. Der täglich zweimal erfolgende Stuhl wies auf eine Darmstörung hin, das Blutbild zeigte starke Herabsetzung der Erythrozytenzahl (1 610 000), einen Färbeindex über I, stark ausgeprägte Anisopoikilozytose, Leukopenie (3600—4000), relative Lymphozytose (40—45%), starken Blutplättchenmangel (30 750).

Die genauere klinische Untersuchung ergab jedoch die Unmöglichkeit der Diagnose „Anaemia perniciosa". Es fehlte im Aussehen der charakteristische strohgelbe Ton, es fehlte das Brennen in der Zunge, die Hunterssche Glossitis, die bei Perniziosa auftretenden Störungen des Nervensystems, die bei dieser Krankheit oft anzutreffende Milzschwellung. Statt der Appetitlosigkeit bestand normale

Eßlust, statt der Achylie fand man normale bis gesteigerte Aziditätswerte, und im Blutbilde wiesen die starken Regenerationszeichen, die außerordentlich hohe Zahl der Normoblasten und vor allem die deutliche Linksverschiebung des weißen Blutbildes auf eine Anämie ganz anderer Herkunft. *Es wurde an maligne Neubildung im Knochenmark gedacht.* Doch ergab die am 10. 2. vorgenommene Knochenmarkspunktion dafür keinen Anhalt. Ebensowenig ergab die Untersuchung des Geschlechtsapparates, die Beckenaufnahme, die Gastroskopie, die Durchleuchtung des Magens, des Darmes, der Sella turcica einen Anhalt für eine maligne Neubildung. So blieb die Ursache der schweren Anämie ungeklärt. Es wurde aber eine ganz ungewöhnliche Anämie angenommen (Prof. Schilling). Diese erreichte einen immer höheren Grad. Die angewandte Therapie: Leber-Knochenmarkdiät, Eisenzufuhr, zeigte keine Wirkung. Schließlich stellte sich immer wieder Nasenbluten ein, und unter ständiger Abnahme der Kräfte erfolgte am 13. 4. 31 der Exitus letalis.

Man erwartete das Ergebnis der Sektion mit Spannung. Aber war die Ursache der Anämie zu Lebzeiten unauffindbar gewesen, so hatte es damit auch bei der Sektion seine Schwierigkeit. Das Pathologische Institut gab zunächst nur eine vorläufige Diagnose heraus und kündigte eine endgültige Beurteilung für später an.

Zur Klärung des Krankheitsfalles erschien eine weitere genaue Erforschung der Vorgeschichte nötig. Diese führte nach Überwindung verschiedener Schwierigkeiten zum Ziele und zu Ergebnissen, die für die Beurteilung von wesentlicher Bedeutung sind.

In folgendem soll nun unter Voranstellung:

1. Eines Auszuges aus dem Krankenblatt,
2. des Sektionsberichtes des Pathologischen Institutes,
3. eines Auszuges aus dem Sektionsprotokoll,
4. der Beschreibung und Beurteilung einiger vom Pathologischen Institut überlassener mikroskopischer Präparate,

sowie unter Berücksichtigung der durch die weitere Erforschung der Vorgeschichte festgestellten Tatsachen eine Beurteilung des Krankheitsfalles geliefert werden.

Befunde.

Auszug aus dem Krankenblatt.

Anamnese. Seit Dezember 1928 Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen nach Anstrengungen und Erkältung; seit Sommer 1929 Völlegefühl, Aufstoßen, Schmerzen im rechten Oberbauch nach Genuß fetter Speisen, grüner Bohnen, von Kohlrabi. November 1929 mehrere Insulinspritzen, danach Schwellung in der Lebergegend. Dezember 1929 Diagnose einer Gallenblasenerkrankung, allmähliche Gewichtsabnahme bis zur Höhe von 30 Pfund. Dezember 1930 Diagnose einer Anaemia perniciosa. Behandlung mit Arsen-

phosphorspritzen, Hepartrat und roher Leber, schließlich Überweisung nach der Charité.

Frühere Erkrankungen: Masern in der Kindheit, 1925 Appendizitis und Operation deswegen. Ausbleiben der früher regelmäßigen Menses seit 5 Monaten. Vater verstorben (Mastdarmkrebs), Mutter gesund; 1 Sohn, gesund.

Status.

Allgemein: Eine mittelgroße Patientin in stark reduziertem Ernährungszustande, Haut etwas gelbliche Färbung, Schleimhäute blaß.

Kopf: Frei beweglich, keine Druck- oder Klopfempfindlichkeit, auch der Nervenaustrittspunkte.

Augen: Pupillen mittelweit und rund; reagieren prompt auf L. und K.; Zunge belegt, Rachenschleimhäute blaß, Tonsillen nicht vergrößert.

Hals: Keine Drüsenschwellungen, keine Vergrößerung der Schilddrüse.

Thorax: Schmal, gut exkursionsfähig r. und l., nach r. Konvexskoliose. Lungengrenzen hinten in Höhe des XI. B.W., vorn r. in der Mamillarlinie am unteren Rand der VI. Rippe, gut verschieblich. Lungenklopfschall sehr laut und voll, entsprechend der Abmagerung. Atemgeräusch vesikulär. Herzspitzenstoß deutlich palpabel im 5. I.K.R. in der Mamillarlinie. Epigastrische Pulsation; rechte Grenze schließt mit dem r. Sternalrand ab. Obere Grenze an der IV. Rippe. Herztöne mittellaut. Systolische Unreinheiten über Spitze und Aorta. Systolisches Geräusch über Pulmonalis. Pulsfrequenz 100—130, gewöhnlich 100—110; Blutdruck 95/60.

Abdomen: Leib gespannt. In der Mittellinie zwischen Nabel und Symphyse eine reaktionslose Narbe. In der Milzgegend Dämpfung bis an den Rippenrand, Milz aber nicht tastbar. Im Epigastrium Resistenz tastbar bis 2½ Querfinger oberhalb des Nabels und in der rechten Mamillarlinie bis 2 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens, entsprechende Dämpfungslinie, aber infolge Bauchdeckenspannung kein Leberrand tastbar. Druckschmerz innerhalb der Mamillarlinien 3 Querfinger über Nabelhöhe beiderseits. Beim 1. Druckpunkt zieht der Schmerz nach r. in die Lebergegend.

Extremitäten: o. B. Z.N.S. Patellarreflex und Achillessehnenreflex vorhanden. Babinsky: Ø.

21. 1. 1931 *Röntgenbefund*: Magen: gut tonisierter Hakenmagen, nach 10 Minuten ist der Magen wenig entleert, zeigt eine 3 Finger breite Sekretionszone. Der Bulbus ist ständig, zuweilen gut gefüllt. Jenseits des Bulbus ist das Duodenum abgewinkelt, im ganzen gut verschieblich. Kräftige, glatt verlaufende Peristaltik. Kein Anhalt für Defektbildung. Kein typischer Druckschmerz.

Nach 3 Stunden: Magen leer, Brei im Dünndarm, beginnende Zökumfüllung. Magenschleimhautaufnahme o. B.

Thorax: Zwerchfell tiefstehend, beiderseits gut verschieblich, verstrichener Herzgefäßwinkel, Lungen stark lichtdurchlässig, ohne Anhalt für gröbere Veränderungen.

Blutsenkung: 23/62. Wa., M., K. negativ.

Gastroskopie: 23. 1. 1931. Auffallend blaßanämische Schleimhaut; Pat. sehr schwach und fiebert, es wird daher auf Einstellung des Pylorus verzichtet. Blasse Schleimhaut mit plastisch durchschimmernden Gefäßen. Diagnose: Gastritis atrophicans, Anämie.

26. 1. Fraktionierte Magenausheberung. Vor dem Koffeintrunk: Freie HCl von 7,7—34 steigend, ges. HCl von 30,7—62 steigend. Nach dem Koffeintrunk: Freie HCl von 15—80 steigend, ges. HCl von 29—90 steigend.

28. 1. Urin: Schwach alkalisch, Alb., Sacch., Urobl., Uroblg. schwach vermehrt, Sed.: ganz vereinzelt Epithelien, einige Leukozyten. Die Befunde blieben fast die gleichen bis zum Tode.

31. 1. Sella turcica-Aufnahme: Sella etwas flach, sonst o. B. Blutzucker: 0,107%.

1. 2. Traubenzuckertag: negativ.

3. 2. Gynokologische Untersuchung: Normale Genitalorgane ohne den Anhaltspunkt für Tumorbildung.

7. 2. Humerusaufnahme. Die Struktur des Humerus und des Humeruskopfes erscheint ziemlich atrophisch, Kortikalis stark verdünnt. Bence-Johnessche Eiweißkörper negativ.

9. 2. *Knochenmarkspunktion* (s. weiter unten). Keine Tumorzellen.

7. 2. Stuhl: Benzidin negativ.

8. 2. Stuhl: Benzidin positiv.

9. 2. Stuhl: Benzidin positiv.

13. 2. Blutkörperchen Resistenz 0,26—0,56, ebenso am 28. 2.

18. 2. Beckenaufnahme: Kein Anhalt für Karzinose.

25. 2. Augenhintergrund: Rechts 2 kleine weiße Herde in Nachbarschaft der Papille, der eine temporal oben, der andere temporal von der Papille. Beide Herde von der Papille etwa 1½ Papillendurchmesser entfernt. Wassertag: In 4 Stunden ausgeschiedene Menge 431 cm³. Spez. Gewicht: 1013—1017.

25. 3. Urin sauer, Alb. + (½%), Sacch., Urobl. +, Uroblg. stark vermehrt (Blutzerfall).

10. 4. Stuhl: Benzidin +.

12. 4. Nach plötzlich auftretenden Angstzuständen abends um 10 Uhr Exitus letalis.

Einige Hämogramme.

	Er.	Hb.	Leuk.	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D.	Trpf.
28. 1.	2000	39%	3600	2	1	—	—	14	30	45	8	P—	B. P. (+) 19% Norm. Anisoz. Poikiloz. Thromboz. 30.970.
16. 2.	1940	39%	5700	—	—	8	—	11	44	32	5	P+	F. I. 1,0 89% Norm. Anisoz.
26. 2.	1240	29%	5450	1	—	1	—	21	31	44	2	—	F. I. 1,1 50% Norm. Anisoz. Poikiloz.
24. 3.	1620	32%	6600	3	2	—	—	7	34	45	9	—	F. I. 1 50% Norm. B.Skg.43/85.
9. 4.	1080	25%	6100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	F. I. 1,2 31% Norm.
10. 4.	1110	30%	7800	—	—	2,5	—	18,5	23	47	9	—	Zahlreiche Kernkugelbefunde, Anisozytose, Poikilozytose, einige Makroz.
								2% Promyeloc.					

Präparate der Knochenmarkspunktion.

Knochenmarkschnitte: Blutungen, starke Erythro- und Granulopoese, herabgesetzte Megakaryozytenbildung. In den Tupfpräparaten reifere Zellen: jugendliche, stab- und segmentkernige.

Vorläufige Diagnose des Pathologischen Instituts.

Schwerste sekundäre Anämie mit gallertiger Atrophie des wahrscheinlich ursprünglich hyperplastischen Knochenmarks. Ausgedehnte Reste von Blutungen im Bereich des Bindegewebes des Retroperitonealraumes und des

Gekröses (überstandene hämorrhagische Diathese oder Blutungen ohne jetzt nachweisbare Quelle?), hochgradige Schwellung und Verfettung der Leber, schwere Eiterungen der Nebenhöhlen des Schädels: Stirn-, Keilbein- und rechte Kieferhöhle. Hochgradige Atrophie der Milz, starke Schwellung und Entartung der Niere. Terminales Lungenödem, älteres Corpus luteum haemorrhagicum des Ovars.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Gewichte: Leber 2550 g,
Milz 20 g.

Makroskopisch.

Gallenblase: Zwischen Gallenblase, Leberrand und Duodenum sehr feste Verwachsungen, aus denen nur mit Mühe sich die Gallenblase, die den Leberrand nicht überragt, herauslösen läßt. Gallenblase bindegewebig verdickt. Gallenwege durchgängig.

Milz: Kaum pflaumengroß, 6 : 4 : 1,5. Die Kapsel glatt, die Konsistenz nicht besonders derb, die Farbe grau hellbraun, überhaupt nicht rot; auf der Oberfläche einzelne gelblich weißliche bis hirsekorngroße Flecken; auf der Schnittfläche prominiert die Pulpa nicht. Die Trabekelzeichnung sehr deutlich. Die Trabekel vermehrt, die Follikel nicht vorhanden. Von der Schnittfläche fließt kein Blut ab. Die Form der Milz ist normal, die Gefäße münden an normaler Stelle in den Hilus. Die an normaler Stelle verlaufende Milzarterie ist auffallend eng, während die Milzvene sehr weit ist.

Darmkanal: Das obere Drittel des Duodenums weist vom Pylorus abwärts außerordentlich reichliche, fast bis hirsekorngroße Schleimhautdefekte auf, deren Rand scharf ist.

Herz: Klappenapparate intakt.

Schilddrüse: Ziemlich klein, blaß, anämisch, graubraun, von mäßigem Kolloidgehalt.

Mikroskopischer Befund.

Milz: Veränderung des gesamten Milzgewebes im Sinne eines vollständigen Kollapses infolge Fehlens fast aller Parenchymteile. Die Pulpa an keiner Stelle mit ihren Räumen ausgebildet. Die Follikel nur hier und da angedeutet, dabei locker und ohne Verödung oder sklerotische Vorgänge, Kapsel stark gerunzelt; Trabekel breit, dichtliegend, zellarm, in der Elastinfärbung aus dichtesten Zöpfen geschlungener elastischer Elemente zusammengesetzt; Arterien hochgradig geschlängelt, ohne gröbere Wandveränderungen, die kleineren ebenfalls ohne Intimaveränderungen. Die Venen schwer auffindbar, dünnwandig mit flachem Epithel. Dort, wo Pulpa zu erwarten wäre, meist nur lange Streifen großzelligen Bindegewebes in paralleler oder schwach netzartiger Anordnung ohne vernarbenden Bau, häufig mit ungewöhnlich großen Fibroblasten.

Vom Pathologischen Institut überlassene mikroskopische Sektionspräparate.

2 Leberschnitte: Leber in der Struktur verändert, Leberzellen und -balken aus dem Verein, schwache bis fehlende Kernfärbung, hier und da Zellenansammlungen, fast ganz aus roten, kernlosen und kernhaltigen Blutkörperchen bestehend; an einer Stelle des einen Schnittes eine deutliche Knochenmarkneubildung mit allen Arten der Knochenmarkzellen.

2 Lebertupfpräparate: Leberzellen mit und ohne Kern, wenige Erythrozyten, darunter einige mit Kern, auch zuweilen solche mit Kernkugeln, Oxydaseprobe negativ.

2 Drüsenschnittpräparate: Blutungen, Vermehrung des Bindegewebes, Verdickung der Kapsel, Atrophie des eigentlichen Lymphgewebes.

2 Drüsentupfpräparate: Mäßig zahlreiche Lymphozyten, zahlreiche Erythrozyten, darunter wieder kernhaltige und bisweilen solche mit Kernkugeln. Oxydaseausfall negativ.

2 Knochenmarkschnittpräparate: Verschiedene Blutungsherde, gesteigerte Erythro- und Granulopoese sowie Beeinträchtigung der Megakaryozytenbildung.

2 Knochenmarktupfpräparate: Gesteigerte Erythro- und Granulopoese, fast völliger Mangel an reiferen Formen, wie jugendlichen, stab- und segmentkernigen Leukozyten.

2 Milztupfpräparate: Reichliches Vorhandensein von kernhaltigen roten Blutkörperchen und Erythroblasten, sowie das von Splenozyten allen Grades; es besteht der Eindruck, daß auch die Milz an der Erythropoese beteiligt ist.

Vervollständigte Vorgeschichte.

Unter den Angaben der Anamnese erschien als die wichtigste die über die Erkrankung an einer Blinddarmentzündung im Jahre 1925. Auf Grund der Tatsache, daß bei der jetzigen Erkrankung eine Affektion der Gallenblase und der Leber bestand, wurde ein Zusammenhang mit der damaligen Erkrankung vermutet. Eine Anfrage bei der chirurgischen Abteilung des Diakonissenheims Frankfurt a. M., wo die Operation vorgenommen worden war, ergab die Mitteilung: „. . . . . ., daß es sich bei der Patientin G. W. um eine Appendicitis intermittens gehandelt hat. Es wurde die Appendektomie vom Mittelschnitt aus ausgeführt. Appendix äußerlich o. B., Eiterpfropf in der Spitze, Pericholezystitis, keine Steine, Adnexe o. B.“

Die Annahme des Zusammenhanges der Erkrankung mit der derzeitigen Appendizitis fand eine weitere Stütze durch Auskünfte der Mutter. Hiernach hatte die Patientin nicht, wie sie bei der Aufnahme angab, erst von 1928 Schmerzen im Oberbauch, sondern bereits etwa ½ Jahr nach der Blinddarmoperation 1925 gehabt und es waren das die gleichen Beschwerden wie die, die sich ½ Jahr vor der Operation eingestellt hatten. Von ärztlicher Seite waren diese Schmerzen nach der Operation teils auf Verwachsungen, teils auf die inzwischen eingetretene Gravidität zurückgeführt worden. Aber auch nach der Geburt des Kindes waren diese nicht verschwunden. Nach teils privatärztlicher Behandlung, teils solcher in einem Krankenkassenambulatorium suchte die Patientin die Berliner Chirurgische Klinik in der Ziegelstraße auf. Von den sonstigen Angaben der Mutter ist von Bedeutung, daß die Tochter mit etwa 20 Jahren eine Nasen-Halsaffektion gehabt und der Arzt damals zur Herausnahme der Mandeln geraten hatte, was aber die Patientin verweigert hatte.

Aus den Aufzeichnungen der Chirurgischen Klinik in der Ziegelstraße.

Dauer der Behandlung vom 6. 1. 1930 bis 8. 12. 1930. *Therapie:* Cholotonon stark, Diät, Wärme, später Eisblasen, Tierblut.

Nach vorübergehender Besserung und Gewichtszunahme wieder Verschlechterung. Diagnose anfänglich: Cholezystitis und — anscheinend auf Grund einer Palpitatio cordis und eines Tremors der Hände — Morbus Basedowii. Später auf Grund des Ergebnisses einer

Blutbilduntersuchung vom Dezember 1930: E. 3020000, L. 3200, J. 1, St. 9, Leuk. 40, Ly. 40, Mon. 10, Hb. 55% (Poikilozytose, Anisozytose, 20 Normoblasten), weitere Diagnose: Anaemia perniciosa. Überweisung an die III. Medizinische Poliklinik.

Aus den Aufzeichnungen der III. Medizinischen Poliklinik.

Befunde: Dilatation und Hypertrophie des linken Cor. Milzschwellung.

Diagnose: Anaemia perniciosa. Palpitatio cordis auf basedowider Grundlage.

Beurteilung.

Der Krankheitsfall insgesamt.

Auf Grund der vorstehenden Forschungsergebnisse ergibt sich die Schlußfolgerung, daß die tödlich verlaufene Erkrankung in ursächlichem Zusammenhang mit der Appendizitis des Jahres 1925 steht. Diese hat zuerst zu einer Lebergallenaffektion und später zu weiteren Komplikationen, wie Atrophie der Milz, Entwicklung einer schweren Anämie, geführt. Bezüglich der Ätiologie der Appendizitis wird auf Grund des Berichtes der Mutter und des Sektionsbefundes eine chronische Halsaffektion anginösen Charakters anzuschuldigen sein. Die im Verlauf der Krankheit aufgestellte Diagnose: Anaemia perniciosa konnte weder durch die klinischen Untersuchungs- noch die Sektionsergebnisse bestätigt worden. Auch für die Annahme eines Morbus Basedowii liefern diese keinen Anhalt. Die Palpitatio cordis und der seinerzeit festgestellte Tremor der Hände dürften durch die hochgradige Anämie hinreichende Erklärung finden.

Die Anämie.

Was besagte Anämie betrifft, so weist die Krankheitsgeschichte auf Infektion und chronisch toxische Einflüsse hin. Das Blutbild verrät eine Anämie des Normoblastentyps mit stark regenerativem und degenerativem Einschlag, wobei die Leukopenie auf beginnende Insuffizienz der Granulopoese hindeutet. Zum vollen Verständnis der Anämie ist eine Betrachtung der Genese notwendig.

Bezüglich dieser kann man 3 Arten von Anämien unterscheiden: Einmal solche, die durch erhöhten Verbrauch, Blutungen oder Auflösung der roten Blutkörperchen, gezeitigt werden, z. B. Blutungsanämie, hämolytische Anämie, dann solche, die durch Schädigung der blutbildenden Organe in der Weise entstehen, daß zu wenig Blutkörperchen oder minderwertige gebildet werden, sei es infolge toxischer oder innersekretorischer Hemmungen, z. B. die aplastische Anämie, sei es infolge Knochenmarkverdrängungen, z. B. durch Tumoren, Myelome, Osteome, und endlich solche Anämien, wo offensichtlich beides vorhanden ist, sowohl erhöhter Verbrauch der Blutkörperchen

wie Schädigung des blutbildenden Apparates, sei es, daß das eine das andere herbeigeführt hat oder beides von Anfang an erfolgte, z. B. Perniziosa.

Im vorliegenden Falle weist der häufig positive Ausfall der Benzidinprobe bei der Stuhluntersuchung, das in den letzten Wochen auftretende Nasenbluten und vor allem der Sektionsbericht über ausgedehnte Reste von Blutungen im Bereich des Bindegewebes des Retroperitonealraumes und des Gekröses auf einen unzweifelhaft starken Verbrauch durch Blutungen (hämorrhagische Diathese durch symptomatische Purpura Werlhof). Zugleich deuten der oft erhöhte Urobilinogengehalt des Urins und vielleicht auch die Gelbfärbung der Haut auf einen erhöhten Verbrauch durch gesteigerte Auflösung der roten Blutkörperchen hin. Der Verbrauch ist so stark gewesen, daß zu seiner Deckung neue Blutbildungsherde entstanden in Organen, die dafür im extrauterinen Leben unter normalen Verhältnissen nicht in Frage kommen, z. B. in der Leber, was die Schnittpräparate erkennen lassen, und wahrscheinlich auch in der Milz, worauf der Befund der Tupfpräparate hindeutet (myeloische Metaplasie).

Aber wir finden nicht nur einen erhöhten Verbrauch von Blutkörperchen, wir finden auch eine Schädigung des blutbildenden Apparates, im peripheren Blutbild erkenntlich an der stark ausgeprägten Aniso-, Poikilozytose, an der spärlichen Zahl der Blutplättchen, an der herabgesetzten Resistenz der roten Blutkörperchen, im Knochenmark erkenntlich an den dort feststellbaren Blutungen, an der geringen Zahl der Megakaryozyten und schließlich an der bei der Sektion gefundenen gallertigen Atrophie des Knochenmarks. Was die bereits angegebene gesteigerte Auflösung der Blutkörperchen betrifft, so kann sie auf beides bezogen werden, sowohl auf Schädigung der Blutkörperchen durch im Blute kreisende Toxine oder gesteigerte Tätigkeit eines blutabbauenden Organes als auch auf Schädigung des blutbildenden Apparates bezüglich Herstellung normal widerstandsfähiger Erythrozyten.

Wir haben also in unserem Falle eine Anämie mit erhöhtem Verbrauch der roten Blutkörperchen *und* Schädigung des blutbildenden Apparates vor uns. Nach der Vorgeschichte steht fest, daß sich die Anämie erst allmählich entwickelt hat, dafür spricht der lange Verlauf der Krankheit. Von Beginn an ist nicht die Appendix allein affiziert, sondern Gallenblase und Leber werden zu gleicher Zeit in Mitleidenschaft gezogen. Zeigt sich die Affektion dieser zuerst nur in Druck- und Schmerzgefühl, so ist später auch die Verdauung gestört, indem bestimmte Speisen nicht mehr vertragen werden. Die Verdauungsstörung nimmt weiterhin stärkere Grade an, gekennzeichnet durch die Neigung zu Durchfällen. Zweierlei muß notwendig die Folge solcher anhaltenden Verdauungsstörung sein: Einmal, daß notwendige Bau-

steine für Gesunderhaltung der Zellen und Organe dem Körper entgehen, also eine Mangelkrankheit, zum anderen, daß durch Gärung toxisch wirkende Stoffe entstehen, die die Leber, das entgiftende Hauptorgan schädigen und dadurch eine gesteigerte Hemmung und Schädigung anderer Organe und Zellen hervorrufen müssen, wobei außerdem noch das Weiterwirken der toxischen Stoffe der primären Affektion angenommen werden muß. Es besteht so ein circulus vitiosus zwischen Verdauungsstörung und toxischer Schädigung, indem diese die erstere vermehrt und daher wieder eine Steigerung und Vermehrung dieser resultiert. Für die Entstehung der Anämie im vorliegenden Fall ist so nach Lage der Dinge von Anfang an beides, *Schädigung der im Kreislaufe befindlichen Blutkörperchen durch im Blute kreisende Toxine und Schädigung des blutbildenden Apparates anzunehmen.* Zur Stützung dieser Ausführungen sei in diesem Zusammenhange auf einen aus der Medizinischen Poliklinik und der Chirurgischen Klinik der Hamburgischen Universität von Friedrich Müller und Henning-Brütt in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 1929/2044 erschienenen Aufsatz „Über die zentrale Bedeutung der Leber bei der natürlichen Abwehr von Infektionen" Bezug genommen. Die Verfasser haben bei zahlreichen Tierversuchen festgestellt, daß ins Blut eingespritzte Krankheitskeime nur kurze Zeit im Blut und in den Organen zu finden sind außer in der Leber, Milz und dem Knochenmark. Diese sind die Abfangorgane; sie selbst werden unter normalen Verhältnissen durch die Keime nicht geschädigt. Ausscheidung der Keime erfolgt durch die Leber mit der Galle und weiterhin durch den Darm. Daraus resultiert die ungeheure Bedeutung der Unversehrtheit von Galle und Darm für Gesunderhaltung des Körpers. Es sei ferner auf die Abhandlung von Gutzeit und Wendt „Chronische Gastroenteritiden als Ursache von hepatolienalen Erkrankungen mit und ohne Leukothrombopenie", Deutsches Archiv für Klinische Medizin 168 H. 5/6, verwiesen. Aus den dortigen Ausführungen und Beispielen geht hervor, daß chronische Darmerkrankungen durch Bildung von endogenen Giften eine zirrhotische Erkrankung der Leber und der Milz zur Folge haben, welche durch Schädigung des Retikuloendothels zur Verminderung der Leuko- und Erythrozytenwerte sowie der Thrombozytenwerte führt, wie das bei dem Krankheitsbilde der Hypoleukia splenica Frank zum Ausdruck kommt.

In unserem Falle erscheint von besagter Schädigung in erster Linie die Thrombozytenbildung betroffen. Auf sie ist wohl in erster Linie die hämorrhagische Diathese zurückzuführen, die sich im Verlauf der Krankheit entwickelt hat, und diese hat die schwere Anämie mitgezeitigt, wie sie gegen Ende in Erscheinung tritt.

Der Krankheitsverlauf ist hier also sehr analog dem der in der

erwähnten Gutzeit-Wendtschen Arbeit geschilderten Krankheitsfälle bis auf die Entwicklung einer Milzatrophie in unserem, einer Milzhypertrophie in jenen Fällen. Die Frage nach der Ursache des unterschiedlichen Endausganges drängt sich dem Forschenden auf. Ihre Beantwortung wird Gegenstand einer weiteren besonderen Untersuchung sein müssen. In unserem Falle ist als bedeutungsvoll festzuhalten, daß früh eine Affektion der Gallenblase vorliegt, während sie bei den von Gutzeit-Wendt angeführten Fällen fehlt.

Es ist hier nicht gelungen, abgesehen von der in der Chirurgischen Klinik anscheinend durch Cholotonon vorübergehend erzielten Besserung durch die angewandte Therapie den verhängnisvollen circulus vitiosus zu sprengen. Mit Erfolg gelingt dies bisher nur durch Lebertherapie bei Perniziosa und mehr verwandten Anämien durch perorale Darreichung, und wo dies nicht genügt, vermittels parenteraler Applikation, wenn eine Insuffizienz seitens des Verdauungskanals vorliegt.

Im vorliegenden Falle war die perorale Darreichung erfolglos. Die Patientin hat sich selbst durch Trinken von frischem Tierblut, eine in der Volkstherapie vielfach angewandte Methode, zu helfen versucht. Sie hat damit ebensowenig erreicht, wie nachher die Klinik mit Leber-Knochenmarkdiät und Eisenzufuhr. Die parenterale Applikation ist hier nicht zur Anwendung gekommen, weil sie damals noch nicht bekannt war, wäre aber wohl ebenso ergebnislos geblieben, da eben keine Anämie der Perniziosagruppe vorliegt. Vielleicht kann aber die anscheinend durch Cholotonon vorübergehend erzielte Besserung wegweisend für künftige erfolgreiche Behandlung dieser Art von Anämien sein.

Die Rolle der Milz.

Mit am meisten interessiert natürlich, welche Rolle die Milz im vorliegenden Krankheitsfalle gehabt hat. Die Atrophie, die bei der Sektion gefunden wurde, zeigte sich als solche extremen Grades. Im Hinblick auf die oben mitgeteilte mikroskopische und makroskopische Beschreibung seien im folgenden zwecks besserer Übersicht und Beurteilung der Dinge früher erschienene Beschreibungen von Milzatrophien zum Vergleich angeführt.

Ponfick, Über die symptomatischen Erkrankungen des Knochenmarkes bei inneren Krankheiten, 1872:

> . . . . . Milz bei senilem und vorzeitigem Marasmus. Die Milz im ganzen ist konstant verkleinert, sehr derb und zäh, ihr lymphoides Gewebe sowohl in toto bedeutend geschwunden als auch im Verhältnis zu den Trabekeln und Gefäßwandungen, welche eine augenfällige Verdickung erfahren haben. Die Follikel sind klein und spärlich, häufig ganz unsichtbar, die Pulpa sehr fest, gleichmäßig rotbraun . . . . . Das Mikroskop läßt einen fast vollständigen Schwund des Follikulargewebes erkennen, indem höchstens dicht um die mit stark verdickten Wandungen versehenen Arterien herum noch eine dünne Schicht desselben persistiert . . . . . Die Pulpa sehr arm an zelligen Bestandteilen.

Schur, Wiener Medizinische Wochenschrift 1908, Nr. 9 und 10:

..... Milz 10 cm lang, an der breitesten Stelle 3 cm breit, Kapsel weißgelblich getrübt und etwas verdickt und in der Längsrichtung des Organes in feinste Fältchen gelegt. Die Schnittfläche zeigt einen grobspongiösen Bau, indem das Gewebe hier aus einem dichten Netzwerk von verbreiterten, gelblichen Balken besteht, in die stellenweise sehr spärliches, dunkelblutrotes, pulpaartiges Gewebe eingelagert ist. Sonst findet sich zwischen den Balken des Netzwerkes ein sehr grau aussehendes Gewebe.

Mikroskopisch: Milzschnitte zeigen nur sehr spärlich erhaltene Pulpa und Reste von Follikeln; die Hauptmasse ist durch ein regelloses Balkenwerk gebildet, die eigentlichen Balken sind sehr breit und bestehen aus zellarmem, zum Teil hyalinem Bindegewebe mit reichlich eingelagerten Kalkmassen. Die kleineren Arterien zeigen beträchtliche Wandverdickung und zum Teil hyaline Degeneration.

V. Schilling, Diagnose von Milzatrophie durch den Befund von Kernkugeln als Teilerscheinung pluriglandulärer Insuffizienz. Klinische Wochenschrift 1924, Heft 43:

Milz 40 g 8,5 : 4 : 1,7. Am auffallendsten ist die Milz verändert, die fast nur Bindegewebe in Zügen, vereinzelte Lymphzellenanhäufung ohne Follikel oder Strangzeichnung erkennen läßt. Die Follikelarterien sind stark sklerotisch, endothelial mit dichten Fetttröpfchen erfüllt, hyalinfettige Sklerose. Pulpa ist nirgends deutlich erkennbar. Erythrozytenanhäufungen zwischen den Bindegewebsmassen enthalten vereinzelte Monozyten- und Plasmazellen.

Grote, Totale Alymphozytose, Münchener Medizinische Wochenschrift 1929, Nr. 49:

Milz 18 g 5 : 4 : 2. Mikroskopisch: Pulpa zellarm, spärlich, von den Follikeln nur noch vereinzelte Reste zu sehen. Kapsel und Trabekel verdickt, zellarm.

Die einzelnen Beschreibungen zeigen ersichtlich weitgehende Übereinstimmung. Alle Autoren berichten über Schwund des Parenchyms und Zunahme des Bindegewebes, mit anderen Worten: *Ausfall der Milz als Drüsenorgan*, als Lieferant von Blutzellen und als Abbaustätte für die roten Blutkörperchen.

Soweit in unserem Falle der Milzbefund abweichende Verhältnisse zeigt, muß die Bewertung und Würdigung des Pathologischen Instituts abgewartet werden, das ebenfalls eine Arbeit über diesen Fall veröffentlichen will.

Begleiterscheinungen.

Es liegt nahe, bei der Milzatrophie im Verlaufe von Krankheiten ähnliche Erscheinungen zu erwarten wie nach der Milzexstirpation. Bei Prüfung des vorliegenden Falles finden wir in der Tat diese Erwartung in verschiedenen Punkten bestätigt. So zeigt das Blutbild in Übereinstimmung mit den nach Milzexstirpation beobachteten: Erythrozyten mit Kernkugeln, reichlich Normoblasten, relative Lymphozytose. Das Auftreten von Erythrozyten mit Kernkugelbefund ist zuerst bei Milzatrophie entdeckt worden. Man hat es danach auch nach der Milzexstirpation und bei verschiedenen Blutkrankheiten beobachtet. Jedoch ist diese Erscheinung bei Milzatrophie mit einer der-

artigen Regelmäßigkeit gefunden worden, daß Schilling in seiner schon angeführten Abhandlung zu dem Schluß kommt: „Auffallende Häufung von Kernkugeln erlaubt bei geeignetem klinischen Krankheitsbilde wie in diesem Falle die klinische Voraussage der Milzatrophie, bzw. der Milzschädigung mit teilweisem funktionellen Ausfall"; man ist, wie es in der besagten Abhandlung geschehen ist, berechtigt, die Frage aufzuwerfen, ob nicht auch bei den Blutkrankheiten, wo dieser Kernkugelbefund gemacht wird, derselbe Funktionsausfall der Milz vorliegt, wie er bei der Milzatrophie zutage tritt, auch wenn die Milz vergrößert sein sollte, z. B. beim Ikterus haemolyticus u. a.

Es wird das Auftreten von Erythrozyten mit Kernkugelbefund — von Hirschfeld und Weinert als Hyperfunktion des Knochenmarks nach Aufhebung der Milzhemmung, von Schilling als Störung des Entkernungsvorganges erklärt. Es fragt sich, ob nicht das Auftreten von Normoblasten z. T. unter die gleichen Rubriken fällt. Das Erscheinen von Normoblasten wird auch nach reinen Blutungsanämien beobachtet. Man hat es früher immer als Zeichen gesteigerter Knochenmarkstätigkeit derart gedeutet, daß der Vorrat an ausgereiften Blutkörperchen nicht genügt und deshalb noch nicht völlig ausgereifte in den Kampf geworfen werden müssen. Demgegenüber findet man neuerdings die Ansicht vertreten, daß das Auswerfen der kernhaltigen als Insuffizienzerscheinung des Knochenmarks aufzufassen ist. Dieses verliert durch toxische Schädigung die Fähigkeit, die kernhaltigen Erythrozyten so lange zurückzuhalten, bis sie gereift sind. Der Vorgang würde also mit Bezug auf das Knochenmark als ein pathologischer zu gelten haben.

Es sind für beide Auffassungen treffende Begründungen und Beweise gebracht worden, und man kann den Schluß ziehen, daß beide Erscheinungen möglich sind und in einem Falle diese, im anderen jene vorkommt. Hier ist jedenfalls nach dem Befunde von Kernkugeln und den Knochenmarksbefunden an der Leiche die Schädigung mindestens ebenso wahrscheinlich wie die Regeneration. Ein Teil der Erythroblasten stammt außerdem wohl aus den extramedullären, anormal funktionierenden Herden.

Aus dem Auftauchen von Normoblasten bei Milzatrophie und ihrem erhöhtem Auftreten nach Milzexstirpation dürfte weiter der Schluß zu ziehen sein, daß die normale Milz auf die *Ausschwemmung der Normoblasten* einen hemmenden Einfluß hat, und wenn später nach Milzexstirpation wieder normale Verhältnisse in dieser Hinsicht einzutreten pflegen, daß andere Organe als Ersatz für die Milz eintreten und deren Funktion übernehmen.

Die Frage, warum in unserem Falle keine Ersatzleistung seitens der betreffenden Organe eingetreten ist, wird dahin zu beantworten sein, daß einerseits die in Ersatzfunktion tretenden Organe von der gleichen

Schädigung bzw. Lähmung wie die Milz betroffen sein können, andererseits infolge der Knochenmarksinsuffizienz oder einer von der pathologisch veränderten Milz ausgehenden Schädigung eine Ersatzleistung nicht erkennbar wird.

Das jahrelange Fortbestehen des Kernkugelbefundes nach Exstirpation würde zu bedeuten haben, daß hier ein Ausfall der Milzfunktion vorliegt, der von anderen Organen nicht ausgeglichen werden kann.

Die Lymphozytose, die bei Milzatrophie und -exstirpation beobachtet wird und auch in diesem Fall vorhanden ist, kann als Reizerscheinung des übrigen Lymphdrüsenapparates, durch Wegfall der Milz hervorgerufen, also als Zeichen von Überreparation gedeutet werden. Dagegen würde auch das Auftreten der Alymphozytose bei Milzatrophie, wie es von Grote beschrieben worden ist, nicht sprechen, da hier der ganze Lymphdrüsenapparat toxisch getroffen und atrophiert war und ein Eintreten als Ersatz unmöglich war.

Wenn wir in unserem Falle eine Leukozytose vermissen, statt dessen sogar eine Leukopenie vorfinden, so ist diese mit dem gesteigerten Verbrauch an Leukozyten durch lang dauernde toxische Vorgänge zu erklären.

Man wird natürlich nicht alle Erscheinungen, die nach Milzexstirpation auftreten, auch bei Milzatrophie erwarten, da ja vieles von der Verfassung, in der sich die anderen Organe befinden, abhängt, die naturgemäß bei Milzexstirpation zumeist eine andere ist wie in den Fällen von Milzatrophie.

Ob auch, um noch eine bedeutende Erscheinung zu erwähnen, erhöhte Eisenausfuhr vorlag, konnte hier nicht untersucht werden, ist auch in den anderen Fällen von Milzatrophie nicht geschehen bis auf den Fall von vermuteter Milzatrophie, der von Bockhorn beschrieben worden ist. Es ist aber klar, daß es von großer Bedeutung sein wird, Untersuchungen in dieser Hinsicht bei allen Fällen, wo Milzatrophie vermutet wird, anzustellen.

Entstehungsursache der Milzatrophie.

Es bleibt nun die Frage der Entstehungsursache der Milzatrophie zu erörtern.

Die Entstehungsursache liegt offensichtlich zutage in den Fällen, wo Thrombose der Milzarterien vorgefunden wird.

In der Mehrzahl der Fälle der Milzatrophie liegt aber eine solche nicht vor. Naheliegend ist in diesen Fällen die Annahme einer Absperrung des Blutzuflusses durch toxischen Krampfzustand der zuleitenden Gefäße. Daran könnte man besonders in unserem Krankheitsfall denken, wo die Arterie als auffallend eng, die Vene als sehr weit geschildert wird. Aber wie wäre es dann in den anderen Fällen, wo die zu- und ableitenden Gefäße vollkommen normal vorgefunden

worden sind? Man wird da gewiß noch nach anderen Ursachen suchen müssen, und es gibt ohne Zweifel noch mehrere Möglichkeiten. Wenn z. B. Barcroft, Mosler u. a. Autoren von Erzielung einer Milzverkleinerung bei Tieren durch wiederholte Blutentziehung berichten, so darf angenommen werden, daß für das Zustandekommen einer Milzatrophie bei Menschen bei schweren Anämien die fortgesetzte Blutentziehung durch Blutungen und Blutzerstörung zum Teil wenigstens mitverantwortlich zu machen ist[1]).

Andererseits muß man auch daran denken, daß infolge der gestörten Verdauung der Mangel an den notwendigen Nahrungsstoffen und den Bausteinen für Wiederaufbau zu einer Verkümmerung von Organen führen muß.

Endlich ist auch daran zu denken, daß durch die ständig entstehenden toxischen Stoffe eine Schädigung von Organen erfolgen muß. Man wird so in erster Linie in den Fällen von Milzatrophien, wo keine Thrombose der Milzarterie angetroffen wird, als Ursache trophische und toxische und als Folge davon sekundäre endokrine Schädigung annehmen.

Von diesen Erwägungen ausgehend, wird man bei Untersuchung der schon vorher berührten Frage, warum die eine Krankheit zur Milzatrophie, die andere zur -hypertrophie führt, sich vor Augen halten müssen, daß für die Entwicklung einer Atrophie eine mehr passive Rolle eines Organes, für eine Hypertrophie eine aktive Rolle, krankhafte Steigerung der Gesamt- oder einer Teilfunktion vorliegt. Der mikroskopische und makroskopische Milzbefund läßt auf eine weitgehende Ausschaltung der Milztätigkeit schließen, die in den hier beschriebenen Krankheitsfällen durch Fortfall der Hemmung der Knochenmarkstätigkeit sich im Sinne der Erhaltung des Körpers auswirkt, soweit im weiteren Verlauf auch die übrigen Milzfunktionen betroffen werden, teilweise eine weitere Schädigung zeitigt, falls nicht Ersatzleistung von anderen Organen erfolgt.

Eine weitere Klärung der Frage der Milzatrophie dürfte von einem vergleichenden Rückblick auf die anderen, in der Literatur beschriebenen Fälle zu erwarten sein. Man findet hierbei als ein Gemeinsames, daß Milzatrophie bisher nicht allein, sondern nur im Verein mit anderen schweren Erkrankungen aufgetreten ist.

Bei dem von Schur veröffentlichten Fall steht im Vordergrunde eine langjährige Schilddrüsenerkrankung vom Basedow-Typ, die bei der Konsultierung des Verfassers außer großen Glotzaugen und einer derben mittelgroßen Struma von den bekannten Basedow-Symptomen wenig mehr erkennen ließ und bei der die Beschwerden, über die

[1]) z. B. vertritt auch Orth diese Ansicht, indem er annimmt, daß langanhaltende Anämie zu einer Verkleinerung der Milz mit Runzelung der Kapsel führen könne.

geklagt wurde und die neuerlich die Patientin zum Arzt führten, lediglich in einer gewissen nervösen Erregbarkeit und vor allem in Schlaflosigkeit schweren Grades bestanden. Bei der Untersuchung wurde als das Wesentlichste Lymphdrüsenschwellung am Hals, unter der rechten Achsel und im Mesenterium sowie starke Vergrößerung der Leber festgestellt. Das Blutbild zeigte zunächst nur geringe Störung, Er. 4500, Hb. 80, Leuk. 10000, Ly. 40%, also Lymphozytose. Langsam aber entwickelte sich eine schwere Anämie, die nach Hämorrhoidalblutungen perniziosaähnlichen Charakter annahm. Auch traten gegen Ende kleine Hauthämorrhagien auf. Zur Beurteilung das Blutbild vom 9. 11., einen Tag ante exitum: Er. 800000, Hb. Fleich 1,16, Ly. 64%, keine Markzellen. Die roten Blutkörper im Durchschnitt auffallend groß, zum Teil oval, viele sehr ausgesprochene Makrozyten, zahlreiche Normoblasten.

Der Befund in vivo wird durch den Sektionsbefund ergänzt durch Feststellung einer atrophischen Magenschleimhaut, eines gleichmäßig roten Knochenmarks, mikroskopisch sehr zellreich ohne Überwiegen einer besonderen Zellform. In verschiedenen Punkten finden wir so Übereinstimmung mit unserem Falle.

Zum Schluß seines Berichtes wirft Schur die Frage nach der Genese der vorliegenden Milzatrophie auf. Er denkt an den Ausgang eines spodogenen Milztumors, vermißt aber das Anzeichen einer Milzschwellung während der langen Dauer der Krankheit.

Neuere Forschungen haben ergeben, daß bei Basedow gar nicht so selten neben der Schilddrüse auch andere Drüsen ergriffen sind, vornehmlich die Leber und auch die Milz. Diese Fälle sind aber immer mit deutlich feststellbarer Milzschwellung einhergegangen, so daß man in der Annahme eines spodogenen Milztumors im Schurschen Falle hierdurch bestärkt werden könnte. Erklärt wird diese Schwellung mit einer Zunahme der Lymphozytenbildungsherde, die ja bei Basedow allgemein vorliegt. Wenn man aber bedenkt, daß auch in den übrigen berichteten Fällen von Milzatrophie, wo sie durch Sektionsbefund zweifelsfrei festgestellt wurde, niemals eine Milzschwellung in dem zum Teil lange beobachteten Krankheitsverlauf festgestellt worden ist — in dem in dieser Arbeit berichteten bestehen starke Zweifel bezüglich der Richtigkeit der Diagnose der Milzschwellung, angesichts der bei der Sektion festgestellten enormen Atrophie, wird man im Schurschen wie in den anderen Fällen von der Annahme eines spodogenen Milztumors absehen müssen. Man wird vielmehr die Entstehung der Milzatrophie auf die oben erörterten Einflüsse zurückführen müssen. Die Anämie im Schurschen Falle könnte durch fortschreitende toxische Schädigung der Leber erklärt werden. Die Hämorrhoidalblutungen wird man in diesem Falle wohl mit Recht mit den Hauthämorrhagien auf einen gemeinsamen Nenner bringen und als beginnende hämorrha-

gische Diathese durch Verminderung der Blutplättchen nach Franks Darstellung der Umwandlung einer mittleren Anämie in eine schwere ansehen (Abh. über Aleukia splenica, Berl. klin. Wschr. 1916, Nr. 21). Leider fehlt hier eine bestimmte Angabe über Blutplättchen- und Megakaryozytenbefund.

Auch in dem von Schilling berichteten Fall haben wir es mit einer schweren Erkrankung, Hypo- bzw. Dysfunktion mehrerer Drüsen, zu tun. Die klinische Diagnose lautete auf pluriglanduläre Insuffizienz; sie wurde durch den Sektionsbefund bestätigt. Es handelte sich um eine anämisch aussehende 32jährige Frau in stark reduziertem Gewichtszustand (74 Pfund), der sub finem auf 64 Pfund zurückging.

Als Hauptbeschwerden wurden bei der Aufnahme angegeben: Schwäche, häufige Durchfälle, Fingerkrampfanfälle seit 3 Monaten, Aufhören der Menses seit 4 Monaten, Abmagerung, Nachtschweiße. Die Verdauungsprüfung ergab herabgesetzte Säurewerte des Magens, ferner mit Wahrscheinlichkeit Pankreasstörung.

Blutbild 28. 3. Er. 3750, Hb. 70, Leuk. 8200, Bas. 2, Eos. 1, Stab. 5, Segment. 60, Ly. 28, Mo. 4, P/++ zerrissen.

Beurteilung: Geringe sekundäre Anämie, starke Anisozytose, sehr zahlreiche Kernkugeln, vereinzelte Normoblasten.

Krankheitsverlauf: Auftreten gesteigerter Durchfälle mit Temperaturerhöhungen, schließlich Tod durch hinzukommende komplizierte Phthise. Die tetanischen Erscheinungen waren anscheinend unter Kalktherapie nicht wiedergekommen. Von dem Sektionsbefund interessiert hier:

Leber stark verfettet, Atrophie des Uterus, Sklerose der Ovarien, Atrophie der Milz, Fehlen des Thymus, Epithelkörper äußerlich o. B., aber auffallend lipoidhaltig im Epithel.

Die auch in diesem Krankheitsbilde auffallende Neigung zu Durchfällen beweist wieder, wie sehr Verdauung und Drüsenfunktion voneinander abhängen und einander zu beeinflussen vermögen. Man wird hier, wo in der Anamnese Drüsenschwellungen, Rachitis in der Kindheit, immer blutarmes Aussehen angegeben ist und hereditäre Belastung von seiten der Mutter, die an Tabes starb, möglich ist, die Dysfunktion der Drüsen als das Primäre ansehen können. Daß keine schwere Anämie vorhanden war und später, als die Infektionserscheinungen sich geltend machten, die Erythrozytenzahl normale Werte erreichte, kann man auf ziemlich erhaltene Intaktheit des Knochenmarks deuten. Von Bedeutung wird vielleicht auch der Ausfall der Milz als hemmender Faktor gewesen sein, man kann wohl annehmen, daß das, was der Mensch künstlich zur Besserung von Krankheitszuständen durch die Milzexstirpation erreicht, in diesem Falle die Natur von selbst durch Milzatrophie erzielte. Gilt ja doch allgemein für

alles, was von Menschenhand gebildet oder geschaffen wird, daß es in der Natur bereits sein Vorbild findet.

Als Haupttatsache ist aber für die vorliegende Untersuchung festzuhalten, daß die Milzatrophie bei einem im Zustande ausgedehnter Drüseninsuffizienz und der Kachexie befindlichen Menschen vorgefunden wird.

Auch bei dem von Grote beschriebenen Krankheitsfall sehen wir einen kachektischen Zustand und den einer Drüsenhypofunktion. Es handelt sich um einen 39jährigen, 1,60 cm großen Mann mit dem Gewicht von 50 kg. Die Drüsenhypofunktion ist aus dem Umstande zu erkennen, daß das Gewicht seit dem 19. Lebensjahre 50 kg nicht überschritten hat.

Die Dauer der zum Tode führenden Erkrankung erstreckte sich auf über ½ Jahr, sie bestand in periodisch wiederkehrenden Durchfällen, verbunden mit Leibschmerzen, Temperaturanstiegen auf über 39°. Nach verschiedenen ergebnislosen Kuren wurde eine Laparotomie gemacht, die zu einer Erkennung der wahren Krankheitsursache nicht führte, wegen des Leberbefundes zur Annahme einer Leberatrophie und Ausführung der Talmaschen Operation Anlaß gab. Da die eigentliche Ursache nicht beseitigt war, trat nach der Operation keine Besserung, sondern allmähliche Verschlimmerung und schließlich der Exitus ein.

Im Blutbild fiel eine starke Lymphopenie auf, die sich schließlich zu einem völligen Fehlen von Lymphozyten steigerte. Das rote Blutbild zeigte bis auf eine Mikrozytose normale Beschaffenheit. Zur Beurteilung seien 2 Blutbilder angeführt: 29. 11. Er. 4510000, Hb. 102, W.B.K. 16400, Neutro. 97, Eos. 0, Bas. 1, Ly. 3, Mon. 3, Senkung stark verzögert. Der normale Grenzwert von 18 mm war auch nach 24 Stunden noch nicht erreicht.

5. 12. Er. 4540000, Hb. 100, W.B.K. 16700, Neutro. 97, Eos. 0, Bas. 0, Ly. 0, Mon. 3, keine Linksverschiebung der Neutrophilen.

Stark positive Urobilinogenreaktion im Harn. Der Sektionsbefund ergibt als Ursache der Krankheit eine Dünndarmstenose, 1½ m unterhalb des Duodenums ausgedehnte Schleimhautulzerationen nach Art der chronischen Dysenterie. Von den übrigen Befunden seien als die wichtigsten angeführt, in vivo: starke Atrophie der Zungengrundfollikel und der Tonsillen, bei der Sektion: extreme Milzatrophie, Kleinheit von Schilddrüse, Leber und Herz, Verfettung der Leber, hochgradige Gallertatrophie des Knochenmarks, chronisch entzündliche Lymphadenitis mit vorgeschrittener Atrophie der mesenterialen Lymphdrüsen.

Die Krankheit zeigt in einwandfreier Weise die eminent eingreifende Einwirkung der Darmstörungen auf Drüsenfunktion und Blutbildung. Der vom Verfasser gezogene Schluß auf selektive Störung

des lymphatischen Apparates wurde durch den Sektionsbefund bestätigt. Daneben scheint aber auch bereits eine stärkere Störung des Erythrozytenapparates vorzuliegen. Die starke Verzögerung der Senkung bestätigt die Annahme des Verfassers, daß „das Blut sowohl an Wasser wie löslichen Bestandteilen verarmt" sei. Die Verarmung des Blutes an Wasser läßt eine normale Erythrozytenzahl in Erscheinung treten, während in Wirklichkeit eine starke Herabsetzung vorliegt, die durch die Wasserverarmung verdeckt ist.

Über das Fehlen oder Vorhandensein von Kernkugeln enthält die Abhandlung keine eindeutige Aussage. Auf eine diesbezügliche Anfrage ergeht die Antwort, daß keine wesentliche Veränderung an den Erythrozyten gefunden worden sei. Es besteht nun die Möglichkeit, daß Erythrozyten mit Kernkugeln nur sehr spärlich vorhanden waren und übersehen worden sind. Es sei darauf verwiesen, daß am besten der „Dicke Tropfen" Auskunft über das Vorhandensein von Kernkugeln gibt. Natürlich gibt dieser Fall Anlaß zu weiteren sorgfältigen Nachprüfungen in diesem Punkte bei allen Fällen, wo Milzatrophie vermutet wird.

Auch in dem von Bockhorn geschilderten Fall stehen Verdauungsbeschwerden im Vordergrund. Hier ist ein 48jähriger Landsturmmann betroffen. Magendarmbeschwerden, mit Fieber verbunden, zeitweise auftretende Durchfälle machten eine genaue Beobachtung und Untersuchung im Krankenhaus notwendig. Bei diesen fielen besonders Muskelschmerzen bei Druck und Berührung, Schmerzen in Milz- und Lebergegend auf, außerdem Druckempfindlichkeit der Blasengegend, Störung der inneren Sekretion, erkenntlich durch hin und wieder auftretende Anschwellung der drüsigen Organe (Parotis, Submaxillaris, Lymphdrüsen). Der Blutbefund zeigte außer Linksverschiebung, Kernkugelbefund, Leukozytose und Lymphozytose nichts Besonderes. Von den angestellten diagnostischen Versuchen interessieren hier: Eisenmehrausfuhr 4,2 g, Dyalisierversuch nach Abderhalden mit aktivem Serum in 2 Proben für Milz fraglich bis schwach positiver Abbau. Im Krankenhaus traten mehrfach fieberhafte Erkrankungen auf. Bei der letzten handelte es sich um eine kruppöse Pneumonie + Pleuritis exsudativa. Die Linksverschiebung, der einmal positive Befund von Pneumokokken im Blute, die zeitweilig auftretenden fieberhaften Zustände, der Ausbruch einer Lungenentzündung weisen auf einen septischen Prozeß. Infolge Beteiligung des Magendarmtraktus ist hier auch bereits Leber und Milz affiziert. Auf die Beteiligung der letzteren weisen die Schmerzen, der Kernkugelbefund und das Auftreten von Normoblasten hin. Da abgesehen von dem einen der Fieberanfälle eine Vergrößerung der Milz nicht feststellbar war, ist anzunehmen, daß hier eine Milzatrophie in Entwicklung begriffen war.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß in der Literatur über Fälle von Milzatrophie ohne eingehende Darstellung berichtet wird, so z. B. von Lubarsch über eine Milzatrophie bei einer 48jährigen Frau, Fall von Pyämie nach eitriger Cholezystitis. Milz 4,6 : 3 : 1, Gewicht 15 g; von Nissen, bei einem 67jährigen, an Speiseröhrenkrebs verstorbenen Mann, Milz 23 g; von Orth bei einer 62jährigen Frau, Krankheit; chronischer Darmkatarrh und Herzhypertrophie, Milz 15 g.

Eine nachträgliche Durchsicht dieser Fälle nach den aus den vorstehenden Darlegungen sich ergebenden Gesichtspunkten würde eine weitere Klärung der Frage der Milzatrophie ergeben.

Die Erledigung dieser Aufgabe muß aber wegen ihres Umfanges Gegenstand einer besonderen Abhandlung bleiben.

Faßt man das Resultat der vorstehenden Erörterungen zusammen, so kommt man zur Aufstellung folgender Sätze:

1. Milzatrophie findet sich, abgesehen von Fällen mit thrombotischem Verschluß der Milzarterien, vorzugsweise bei senilem Marasmus; als klinisch oder pathologisch hervorstehendes Symptom bei jüngeren Personen ist sie nicht selten.

2. Die dabei vorgefundenen Krankheitszustände sind vornehmlich charakterisiert durch Verdauungsstörung, Hypo, -Dysfunktion anderer Drüsen, vornehmlich der Leber, und *atypische Anämien.*

3. Diese Anämien werden charakterisiert durch Kernkugeln, Leuko- und Thrombopenie, manchmal durch Normoblasten.

4. Es macht den Eindruck, als ob die Milz teilweise wie die Splenektomie der Anämisierung entgegenwirkt, andererseits aber eine erhebliche Störung und Schädigung der erythropoetischen Knochenmarksfunktion auslöst.

5. Bei Vorhandensein der geschilderten Symptome und fehlendem Milztumor kann schon klinisch Milzatrophie vermutet werden.

Literatur.

1. Ascher, Wiener klin. Wschr. 1911, Funktion der Milz.
2. Assmann, Leber, Milz, Morbus Basedowii. Münch. med. Wschr. 1931, I, S. 221.
3. Bethe, A., u. Bergmann, G. v., Handbuch der normalen und pathologischen Anatomie, Teil II, Blut und Lymphe, Berlin 1928.
4. Bier, Fehlow, Gehrke, Luetkens, Zimmer, Über Organhormone und Organtherapie, Sonderabdruck. Münch. med. Wschr. 1929, Nr. 25.
5. Bockhorn, Über konstantes Vorkommen von Kernresten in Erythrozyten. Ztschr. f. klin. Med. 1920, S. 304.
6. Castle, William B., The Relationship of Disorders of the Digestive Tract to Anemia. Journ. American Med. Assoc. 97, Juli—Dez. 1931.
7. Eppinger, Die hepato-linealen Erkrankungen. Berlin 1920, Springer.
8. Flaum, C., Ein weiterer Beitrag zur Frage der inneren Sekretion der Milz. Wiener klin. Wschr. 1931, S. 1044—45.
9. Frank, Aleukia splenica. Berl. klin. Wschr. 1916, Nr. 21.

10. Gutzeit u. Wendt, Chronische Gastroenteritiden als Ursache von hepatolinealen Erkrankungen mit und ohne Leuko-, Thrombopenie. Dtsch. Arch. klin. Med. 168, H. 5/6 (1931).
11. — — Beobachtungen über Leber- und Milzvergrößerungen bei chronischen Magen- und Darmstörungen. Verh. d. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1930.
12. — — Zur Frage des Zusammenhangs chronischer Magendarmstörungen mit Hypoleukia splenica. Klin. Wschr. 1930, I, S. 1080.
13. Grote, Totale Alymphozytose. Münch. med. Wschr. 1929, Nr. 49.
14. Hallermann, Über das Knochenmark des menschlichen Femur. Beitr. z. patholog. Anat. d. allg. Pathol. (E. Ziegler). Bd. 82, Verlag von G. Fischer, Jena 1929.
15. — Zur Kenntnis des primären multiplen Myeloms. Sonderabdr. a. d. Dtsch. Arch. klin. Med., Bd. 165, H. 1/2. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1929.
16. Haurich, Die Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Med. Klinik 1914, Nr. 40.
17. Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. patholog. Anat. u. Histologie, Teil II, Milz und Knochenmark 1927.
18. Herz, Differentialdiagnose der Blutkrankheiten. Theodor Steinkopff, Dresden 1929.
19. Hilgermann, Pohl, Beiträge zur Ätiologie und Serumtherapie der foudroyanten Appendizitis auf Grund der Beobachtung bei 300 Fällen im Kreise Dt. Krone. Arch. klin. Chir. 1929, I.
20. Hilgermann, Die bakteriologische Diagnostik der Appendizitis in ihrer Bedeutung für Therapie und Prophylaxe. Med. Welt, 5. Jahrg., Nr. 50/51, Dez. 1931.
21. Hirschfeld u. Mühsam, Chirurgie der Milz. Verlag Enke, Stuttgart 1930.
22. Litten, Krankheiten der Milz und die hämorrhagischen Diathesen. 1898, Wien in: Notnagel, Spez. Pathologie u. Therapie, Bd. VIII.
23. F. Micheli, Unmittelbare Effekte der Splenektomie. Wiener klin. Wschr. 1911, S. 1269.
24. Müller, E. F. u. Brütt, Henning, Die zentrale Bedeutung der Leber bei der natürlichen Abwehr von Infektionen. Münch. med. Wschr. 1929, 2044 (Aus der Med. Poliklinik und der Chirurgischen Klinik der Hamburger Universität).
25. Mosler, 1875, Handbuch der Krankheiten des chilopoetischen Apparates in: Handbuch der spez. Pathologie und Therapie von Ziemssen, Bd. II², Leipzig, Vogel.
26. Naegeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten. Jul. Springer, Berlin 1931.
27. Neuberg, Über den sog. Morbus Banti. Zschr. klin. Med. 1910.
28. Roth, Über merkwürdige Erythrozyteneinschlüsse bei einem Fall von Milzexstirpation. Zschr. klin. Med. 1912, III, S. 23.
29. Schilling, V., Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Gustav Fischer, Jena 1919.
30. — Die Diagnose einer Milzatrophie durch den Befund von Kernkugeln als Teilerscheinung pluriglandulärer Insuffizienz. Klin. Wschr. 1924, Nr. 43.
31. Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Enzyklopädie der Klinischen Medizin, Bd. II, Verlag J. Springer, Berlin 1925.
32. Schottmüller, Beziehung zwischen Digestionstraktus und Blutkrankheiten. Verh. d. Ges. f. Verdauung und Stoffwechselkrankheiten, 8. Tag, Amsterdam 12.—14. 9. 1928. Georg Thieme, Leipzig 1929.
33. Türk, Milz in Pathogenese der Anämien. Deutsche med. Wschr. 1914, S. 371.
34. Ucko, Zur Differenzierung der Anämien. Zschr. klin. Med. 1931, 111.
35. Wolownick, Über das Verhalten der Knochenmarkzellen bei verschiedenen Krankheiten. Ztschr. klin. Med., Bd. 56, S. 529, Berlin 1905.

Lebenslauf.

Ich, Gustav Adolf Bigalke, evangelischer Konfession und preußischer Staatsangehörigkeit, wurde am 24. 3. 1892 in Kolmar i. Posen als der Sohn des Kaufmanns und Landwirts August Bigalke geboren, besuchte die Volksschule, die höhere Knabenschule meiner Heimatstadt, das humanistische Gymnasium in Schneidemühl, studierte von Ostern 1910 ab Neue Sprachen in Königsberg, Posen, Breslau, Greifswald und Edinburg, bestand die Staatsprüfung für Neue Sprachen und Turnen in Greifswald, machte den Feldzug als Kriegsfreiwilliger mit, wurde zweimal verwundet, das zweitemal schwer durch Lungenschuß, war nach meiner Wiederherstellung als Studienreferendar und -assessor unterrichtlich in Stadt und Provinz Posen tätig.

Nach Verlust der Heimat und Berufsstellung infolge des unglücklichen Kriegsausganges wandte ich mich 1925 dem medizinischen Studium in Berlin zu, bestand März 1928 die ärztliche Vorprüfung, Dezember 1930 die ärztliche Staatsprüfung und erhielt 1. 7. 1931 die Approbation als Arzt.